

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

## ⑫ 公開特許公報(A) 平3-55032

⑬ Int. Cl.<sup>5</sup>

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 平成3年(1991)3月8日

A 61 B 5/14  
5/00  
10/003 1 0  
1 0 2 A  
T7831-4C  
7916-4C  
7831-4C

審査請求 未請求 請求項の数 38 (全24頁)

⑮ 発明の名称 血液に関する疾患、特に血栓症、塞栓症、出血、血液病および血液  
中の異常要素の存在に対する保護装置

⑯ 特 願 平1-268858

⑰ 出 願 平1(1989)10月16日

優先権主張 ⑱ 1988年10月14日 ⑲ フランス(FR) ⑳ 88 13523

㉑ 発 明 者 フレッド ザクウト フランス国 75015 パリ リュ ドウ ラ コンヴァン  
ション 18

㉒ 出 願 人 フレッド ザクウト フランス国 75015 パリ リュ ドウ ラ コンヴァン  
ション 16

㉓ 代 理 人 弁理士 越 場 隆

## 明 細 書

## 1. 発明の名称

血液に関する疾患、特に血栓症、塞栓症、出血、  
血液病および血液中の異常要素の存在に対する保  
護装置

## 2. 特許請求の範囲

- (1) 血液に関する疾患に対する保護装置であって、  
一 一切断した血液疾患または血液疾患の発生の前  
兆、あるいはそれを伴うと見られる少なくとも1  
つの生化学的パラメータを連続的または定期的に  
測定する移植手段(14、15、103、105)と、  
一 パラメータの測定値と比較すべき1つまたは  
複数の閾値を決定する移植手段(40、50、51)と、  
一 上記閾値からの超過したことを検出して、所  
定量の1つまたは複数の治療成分を循環系中に自  
動的に投与する移植手段とによって構成されるこ  
とを特徴とする装置。

(2) 数kHz ~ 1または数MHzの間の少なくとも1  
つの周波数で、血管中の電気インピーダンスを測  
定する機能をもつ送信用の電気手段(14、15)に  
接続された電源(30)を備えていることを特徴と  
する請求項1記載の装置。

(3) 測定されたインピーダンスの差を検出するた  
めの手段(40)を備えていることを特徴とする請  
求項2記載の装置。

(4) 血圧または心筋圧についての少なくとも1つ  
の圧力センサを備えていることを特徴とする請求  
項1 ~ 3のいずれか一項に記載の装置。

(5) 血管または心臓血管に沿って配置された少な  
くとも2つの圧力センサと、圧力値および/または  
上記センサが感知する圧力測定値との間の変化  
を検出する手段を備えていることを特徴とする請  
求項4記載の装置。

06 心臓または血管の幾何学的変形を検出する1つまたは複数のセンサを備えていることを特徴とする請求項1〜5のいずれか一項に記載の装置。

07 障害のある領域の近傍に配置されたイオン濃度の少なくとも1つのセンサを備えていることを特徴とする請求項1記載の装置。

08 上記イオンが、カリウム、 $H^+$ 、ナトリウム、塩素、カルシウム、マグネシウムおよびランイオンのうちから選択されることを特徴とする請求項1記載の装置。

09 酸素、 $CO_2$ 、 $CO$ 、ヘモグロビンまたは誘導体等のパラメータの少なくとも1つのセンサを備えていることを特徴とする請求項1記載の装置。

10 障害のある領域近傍の温度差を検出する少なくとも1つの温度センサを備えていることを特徴とする請求項1記載の装置。

11 心臓または血管中に音波または超音波を発生させる手段と、感知した音波または超音波の伝播または吸収を検出する手段とを備えていることを特徴とする請求項1記載の装置。

12 所定周波数範囲で急速に周波数に変化する音波または超音波を発生する手段と、共鳴周波数の検出器とを備えていることを特徴とする請求項16記載の装置。

13 障害のある血管または心臓血管中の微細な沈殿を検出する検出器を備えていることを特徴とする請求項17記載の装置。

14 血液組成の検出器を備えていることを特徴とする請求項17記載の装置。

15 血液組成因子の局所的な蓄積を容易にする表現手段を備えた少なくとも1つのコアを含むことを特徴とする請求項19記載の装置。

16 心電図を得るための手段を備えていることを特徴とする請求項1〜10のいずれか一項に記載の装置。

17 心臓のリズムに感応する手段を備えていることを特徴とする請求項11項記載の装置。

18 心臓の出す電気信号の形に感応する手段を備えていることを特徴とする請求項11または12のいずれか一項に記載の装置。

19 閾値を越えた心臓の電気信号の異常を検出して、薬剤の投与を開始させる手段を備えていることを特徴とする請求項11〜13のいずれか一項に記載の装置。

20 心臓弁および/または心筋からの自然音の検出器を少なくとも1つ備えていることを特徴とする請求項1記載の装置。

21 上記コアがカルシウム、および/または $H^+$ イオンセンサを含むことを特徴とする請求項20記載の装置。

22 上記コアが血液組成の少なくとも1つの因子の表現手段を含むことを特徴とする請求項20または21のいずれか一項に記載の装置。

23 上記コアが血液組成の少なくとも1つの因子の光吸収検出器を含むことを特徴とする請求項20〜22のいずれか一項に記載の装置。

24 微細なまたはその先駆物質の沈殿を検出する検出器を含むことを特徴とする請求項20〜23のいずれか一項に記載の装置。

25 微細なまたはその先駆物質の局所的な沈殿を容易にする基材、表面または空洞と、上記沈殿の厚さまたは質量を測定するための手段とを備えていることを特徴とする請求項24記載の装置。

60 上記基材、表面または空洞の近傍に、上記沈殿物の厚さまたは外形を検出する光の発信・受信手段を備えていることを特徴とする請求項24~25のいずれか一項に記載の装置。

61 上記基材、表面または空洞の近傍に、上記沈殿物の層または塊に共鳴した信号を検出する音波または超音波の送信・受信手段を備えていることを特徴とする請求項24~25のいずれか一項に記載の装置。

62 周波数が急激に変化する音波または超音波を送信して血液中の共鳴信号を検出するための、血管または心臓血管中に向けられた音波または超音波送信手段と、音波または超音波のセンサを備えていることを特徴とする請求項1記載の装置。

63 心臓血管の周期、特に収縮または拡張期の所定の時点において、送信と測定とを開始させる手段を備えていることを特徴とする請求項28記載の

装置。

(30) パラメータ測定が、心臓または動脈周期、望ましくは血圧周期と関連して定期的に行われることを特徴とする請求項1~29のいずれか一項に記載の装置。

(31) 上記パラメータが1周期の間に複数測定され、該周期中のパラメータ変化が上記閾値平均と比較されることを特徴とする請求項30記載の装置。

(32) パラメータが1周期の間に少なくとも一回測定され、2回または複数回の周期の測定値が比較されることを特徴とする請求項30記載の装置。

(33) 心臓のリズムおよび/または心臓の電気的信号とを検出する手段を備え、該手段が閾値を決定する手段に接続されて、閾値を変えるようになっていることを特徴とする請求項1記載の装置。

(34) 心臓のリズムおよび/または心臓の電気的信号を検出する手段を備え、該手段が所定量の薬剤投与手段に接続されていて、この投与を許可または抑制することを特徴とする請求項1記載の装置。

(35) 心臓刺激装置および/またはデフィブリレータを備えていることを特徴とする請求項1~34のいずれか一項に記載の装置。

(36) 上記刺激装置が抗急速心拍手段を備えていることを特徴とする請求項1~34のいずれか一項に記載の装置。

(37) 身体に活性治療分子を供給する固体キャリアを有し、該分子は該キャリアと不可逆的に結合していることを特徴とする請求項1記載の装置。

(38) 治療分子を発生させる表現手段(119)と、その貯蔵手段(123)と、貯蔵された分子の投与手段(124、125)とを備え、該表現手段(119)は血液

またはリンパ液と液体連通していることを特徴とする請求項11~14のいずれか一項に記載の装置。

### 3. 発明の詳細な説明

#### 産業上の利用分野

本発明は、血液の生物学的・化学的組成および/または血液の物理力学因子を自動的に分析し、且つ、異常が認められた場合には、選択的にそれに対処することが可能なヒトおよびその他の哺乳類の体中に移植可能な装置および分析方法と、それに用いられる処理方法とに関するものである。

特に、本発明は血液に関連した障害を防止する移植(インプラント)装置に関するものである。

#### 従来技術

血栓症、動脈塞栓症および静脈塞栓症を防止する従来技術は、あまり効果がなく、コストが高く、副作用があることが多い。

従来、血栓症の防止措置は、医学的治療(特に長時間の止血抑制剤投与中または外科的回復処置中

に一定量の化学的抗凝血剤または生化学的抗凝血剤を使用する場合)の他に、血栓症および塞栓症を突然起した際に、その場で直ちにストレプトキナーゼ、ウロキナーゼ、その誘導体、組織プラスノーゲン活性化剤(TPA)およびその誘導体等の血栓溶解剤を、好ましくは血液凝固部位の近傍に投与する場合に行われている。

この血管内治療は、薬剤の必要投与量を減らし且つ出血の危険性に備えて効率良く行うために、出来るだけ迅速に実施しなければならない。

#### 発明が解決しようとする課題

本発明の1つの目的は、血栓症、塞栓症と、血管および血管腔、特に心筋または脳の動脈のアテローム性または感染性狭窄(収縮)症に対して保護する装置を提供することにある。

本発明の他の目的は、血液凝固障害、過度の高血圧または小血管・毛細血管の透過異常に起因する血管出血を抑制することにある。

本発明のさらに他の目的は、早期発見と早期治

療を可能とするために、血管中に存在する所定化合物と、化学的、生化学的およびイオン性分子とを選択的にモニター(監視)すると同時に、血球数をカウントし、血液組成をモニターして、自然発生のものを含めた血液疾患を継続的に管理することにある。

本発明のさらに他の目的は、所定の既存分子の濃度変化または新しい分子の出現の有無をモニターすることによって、ある種の癌の出現の有無を調べ且つそれを治療する方法を提供することにある。

本発明のさらに他の目的は、汚染化合物、毒物、血球カウントおよび血液組成分析に起因する血液および骨髄中の分子を自動的にモニターすることによって、大気、水および食物による汚染から保護することにある。

なお、本発明は、フランスのザクト(Zacuto)特許(特許出願第2,082,703号)と、その追加の米国特許出願第3,857,399号および第4,052,991号の対象を成す心臓保護装置を改良し、より完成

させたものである。

#### 課題を解決するための手段

本発明の1つの対象は、既に存在している、または形成過程にある血栓症および血管塞栓症を即座に、しかも迅速、効率的且つ選択的に治療することが出来るようにするための保護装置にある。

本発明の他の対象は、血液凝結による生理学的病理学的変化が数日間起こった場合に、必要に応じて、それに対して予防的な措置を迅速かつ自動的に取ることができ、しかも、副作用の危険が少ない予防装置にある。

本発明のさらに他の対象は、動脈、特に、心臓冠状動脈と頸動脈あるいは大脳動脈の血栓症を、初期段階、特に肺の血栓症または塞栓症の進行段階に、好ましくは体中に設置した状態で、治療することができ且つ血栓症の発現を防止することができる装置にある。この装置は、特に、環状動脈、頸動脈または大脳動脈内膜の大動脈環状パイパスまたは血管形成後の再閉塞を防止すること

ができる。

本発明のさらに他の対象は、消耗性の凝固障害(CIVD)に対する保護装置を提供することにある。

本発明のさらに他の対象は出血を防止し且つ血液凝結の自発的変化に応じて抗凝血剤による処置を調整するような装置にある。

上記の血液疾患に対する本発明の保護装置は、

- (1) 血液疾患または血液疾患の発生の前兆、あるいはそれを伴うと見られる少なくとも1つの生化学的パラメータの継続的または定期的測定を行うための移植手段と、
- (2) 測定されたパラメータ値と比較すべき1つまたは複数の閾値を決定する移植手段と、
- (3) 上記閾値から超過したことを感知し、患者の身体の外側に警告信号を自動的に送信し、および/または血栓溶解剤、抗凝血剤、血管拡張薬、ベータ遮断薬、利尿剤、カルシウム抑制剤および/またはプロスタグランジン(G2およびPGI2)および/または凝血因子等の1つまたは複数の治療薬を適量濃度中に投与する移植手段とで構成さ

れることを特徴としている。

上記の測定パラメータは一般的パラメータすなわち、血栓症（例えば、冠状動脈、頸動脈または大脳動脈血栓症）または塞栓症（例えば、肺塞栓症）等の発症後に比較的すぐに変化の現れる因子あるいは一般の循環系疾患、塞栓症、血栓症、出血または血液病の結果として現れる一般的因子に関連するパラメータである。上記の一般的パラメータとしては、例えば、血液の凝固能、動脈の高血圧または低血圧の発生、さらに、カテコールアミン、低酸素、炭酸過剰、イオン不均衡およびpHおよび過剰の乳状脂肪、グルコース、クレアチニン、血液容積等の循環系の状態に影響を与える因子がある。

さらに、公知の方法に従い、特に胸部の電気インピーダンスを測定することにより、呼吸リズムおよび振幅を検知することができる。

本発明に従う装置を形成して、循環系中の任意の箇所における一般的パラメータを検出することができるが、特に障害を起こしている、あるいは

診察の必要がある心臓空洞中、または血管、リンパ管、骨内あるいは心臓の血管のすぐ近傍に上記測定装置を配置するのが望ましい。

本発明の別の態様によれば、測定パラメータは局所的パラメータでよく、測定手段は障害を起こしている血液またはリンパ管または分岐路の近傍またはその中に配置される。これらのパラメータには、例えば、モニター領域中の塞栓症または血栓症の切迫発病または発症から生じる局所的異常が反映される。これらのパラメータは、例えば、イオン濃度または組織血に関する他の成分の濃度、あるいは、このような虚血の恐れまたは発症に関連する自然または人工的に測定可能な電流の発生、伝導または吸収を含む電気的異常、あるいは、組織のハイポクシア、心筋音変化、局所温度のわずかな変化、トランスアミナーゼの増加等の組織中の虚血の影響を映し出すその他のパラメータである。

さらに、心臓および冠状動脈の流量の低下を引き起こすリズム障害、特に心房細動、心室期外収

縮または心室細動に起因する心室頻拍、急速心拍等の心臓リズム障害に関する電気的パラメータを検出するために、心電図測定を利用することも可能である。このような障害を検出するための手段は、例えば、ザクト(Zacouto)のアメリカ合衆国特許第3,857,399号に記載されている。また、アメリカ合衆国特許第4,052,991号には、上記の自動的電気治療に加えて、抗凝血剤および/または機械溶解剤を投与して、リズム障害を引き起こしたり、これを重くする恐れのある血栓症の危険を減少させるか、除去することができる。

しかし、本発明に従う装置は、直接または間接的な検出方法で行うことができ、例えば、ピーク、平均または最低速度、流量、幾何学的変形、活性産流または血管の収縮圧力等の産流の性質を検知する敏感な検出、測定手段を備えているのが望ましい。望ましいパラメータは、これらの特徴を表す電気インピーダンスであるが、それ以外のパラメータ、例えば、圧力、幾何学的変形、流量測定値、光吸収（分光測定法）、動脈樹状構造につい

ての共鳴周波数、動脈脈拍波の速度等を用いることもできる。

血栓症の防止のためには、例えば、心房または心室空洞等の特に通した動脈中で、凝血の切迫または発症につながる局部パラメータを測定するのが望ましい。

本発明に従う装置は、血行力学、特に心臓のリズムおよび呼吸のリズムに関連するリズムを把握する手段、例えば、心電図、電気インピーダンスの変化、体積曲線、音声曲線、機械曲線等を同時に測定しているのが望ましい。この検出法は、周期的に変化するパラメータ測定値（例えば、インピーダンス、圧力、幾何学的変形もしくは光吸収）を決定したり、解釈したり、検出した心臓血管の周期に応じて測定結果を解析して閾値を修正したり、機能を抑制するのに用いることができる。

望ましい態様では、本発明の装置には保護すべき血管の1つまたは複数の重症領域での電気的、音響学的または光学的インピーダンスまたは伝導性を測定できる手段が備えられている。

さらに、血液循環系中または局部または血液循環系の外側(例えば、胸骨の骨髄中)に方向を変えることが可能な所定の視野角度を持つ公知タイプの石英ファイバを備えた内視鏡式の光学装置を設置し、そのカラー画像を小型画像解析機に伝送することもできる。この小型画像解析機では、画像が分析され、数値化され、命令され、メモリ中に記憶される。この装置全体は、例えば、本発明に供する装置の他の手段を収めている移植ハウジング中に収めることができる。検出した画像は、公知の電子比較手段により、例えば、メモリ中に記憶された形、内容または数が異常な血球または細胞の典型的な画像と比較され、また、高周波送信により必要に応じて外部に伝送される。この装置は、例えば、高周波により外部監視器を作動させ、異常画像を認めたことを知らせる。また、投薬量がこの目的でプログラムされている場合には、適切な薬剤の量を自動的に投与させる。公知の方法に使い、経皮針および灌注による光学的洗浄により、穿刺サンプルをつくることことができる。

間の遅延も用いることができる。

これらの手段は、保護すべき血管、例えば、冠動脈のまわり、あるいは、血管中、特に心房または動脈中に配置した電極を含み、これらの電極は電気インピーダンス測定中の電気を受ける手段に接続される。

インピーダンス測定用の局部電極を、心筋、特に、先端組織、中隔組織または壁組織中に挿入して、電極により監視された心筋の部分の局部インピーダンスを測定することもできる。電極間の距離は例えば数mmでよい。

このようにして、インピーダンスまたは同時に伝導度の値を間断的または連続的に測定することができる。

さらにまた、例えば、検査対象とする血管中の血液容積の変化、あるいは、例えば、各心臓周期について、毛細血管循環および/または心筋の筋肉収縮における変化を反映する電気インピーダンス間の最大差を測定することもできる。

さらに、各心臓周期について、微分または積分

電気インピーダンス測定は、少なくとも2つの異なる周波数で同時に実施することにより、測定の精度を向上させ、検査中の組織または液体環境の伝導性について選択した変化をより適したものとする。少なくとも1つの周波数狭化範囲、または複数の周波数範囲にわたる伝送周波数細網によるインピーダンス測定用の装置は、同一の伝送および受信電極を用いて、あるいは、例えば、数個の電極、特に幾何学面を限定する2つの幾何学的軸上に配置された電極を用いて操作することができる。上記幾何学面では、この面のインピーダンススペクトルを決定するように軸同士が垂直であることが望ましい。さらに、インピーダンスの3次元ベクトルグラムを得るために、上記面の外側に位置し、望ましくはこの面に対して垂直な軸上で、測定を同時に実施することが望ましい。測定電流は、例えば、同時または1つの測定軸から他の軸へと逐延する周波数の走査パルスとして伝送することができる。

電気インピーダンススペクトルの所定部分の時

を含む、得られたインピーダンス曲線のパターン、形状、ピーク、その他の特徴を測定することができる。

インピーダンス測定に用いられる電流は、例えば、非常に小さく、かなり均質な領域でよい。例えば、モノマーまたはポリマー糖糖素または糖糖素の先駆物質、フィブリノーゲン、フィブリノゲン(混合状態または個別状態)、あるいはフィブリン形成要因であるストロピン(ストロピン)の生成傾向をテストするためのプロトロンビンと混合されたプロトロンビンから成る人工または人工的に誘導された溶液に対してインピーダンスを測定する場合には、連続的なパルス電流でよい。同時に、一般循環系中で測定したイオンに対するカルシウムまたはマグネシウムイオンの局所的な蓄積を考慮するのが望ましい。冠動脈または心臓空洞中の血液容積のインピーダンスを測定するためには、例えば、約数kHzの比較的低周波数を使用することができる。例えば、約100 kHz ~ 数百MHzの組織インピーダンスを測定するには、より高

い周波数を使用するのが望ましい。

動脈または心臓空洞保護のための別の生物学的パラメータ（個別に、またはインピーダンス測定と組み合わせて採用される）としては、心電図の変化、特に、心外膜または単に空洞中のいずれかで、単極位置で、あるいは二極電極を加えて、望ましくは空洞内の心臓刺激薬のカテーテル上の空間中の適切な位置に配置された一組の電極により検出されるベクトル心電図の変化を利用することができる。このようにして、分極および再分極中に心臓が出す電気信号の伝播の重要かつ選択的な変化を検出することができる。

前述の電気パラメータ測定の代わりに、あるいは、これに加えて、酸素、 $\text{CO}_2$ 、 $\text{CO}$ の各レベル、 $\text{pH}$ 、 $\text{rH}$ （レドックス係数）および/またはナトリウム、塩素または浸透圧測定のための誘イオンおよび/または保護すべき動脈枝により潤される組織の虚血に関連する現象を感知する手段、特に上記領域中またはその近傍のカリウムイオンまたは $\text{H}^+$ 等のイオン変化センサおよび/または

上記領域中またはその近傍の酸素レベルセンサ、例えば、波長660 nmのオキシヘモグロビンまたはメトヘモグロビンの光センサを備えることもできる（カールスタングル（Karl Stangl）達による“新規のマルチセンサパッシングシステム（A New Multisensor Pacing System）”、ペース（Pace）第11巻、6月、1988年：712～724 ページ参照）。

別の文献には、光検出器、例えば、赤色光検出器または身体または大脳からのリンパ液流路にリンパ液を排出するリンパ管中のヘモグロビンおよび/または、例えばビリルビン等の他の色の付いた物質により吸収された波長に感応する別の検出器を配置することにより内出血の恐れを検出することもできる。さらに、リンパ管中の少量のヘモグロビンに感応する上記容量決定装置に加えて、赤血球または血小板を数える公知タイプの光マイクロコンピュータを少なくとも1つ加えることができる。このコンピュータは、リンパ液中の血液成分の定量測定を行い、場合に依りてこれらの要素が脳に起因するものであるかどうかを決定する。

このようにして、中毒、感染あるいは過度の高動脈圧に起因する凝血能低下または血管脆弱性からの出血の傾向が検出され、必要であれば、スチュアート（Stuart）因子およびカルシウムイオンまたは低血圧薬剤と釣り合うようにプロトロンビン等の再凝血剤を投与することにより、自動的に処置が施される。この再凝血液流は、リンパ液中の微量血液の検出器が止血を知らせる、あるいは、血液の因子測定器が凝血能亢進の開始への傾向を知らせると、すぐに自動的に中断する。

ヘモグロビンとその誘導体およびミオグロビンを識別する選択的光検出器を用いて心筋内または筋肉内出血を検出することも可能である。このような光学セル、例えば、石英ファイバを備えた内視鏡タイプのセルは局部画像の分析および虚血の観察を可能にし、静止および作動位置でその進行をモニターすることができる。このセルは心臓刺激装置に接続された探針の心筋内部分中に配置することができる。

石英ファイバを備えた光学セル（例えば、右の

心臓空洞中のカテーテル中に置く）を使用することにより、赤血球、血小板、または白血球の血液濃度、出血中に低下するヘマトクリット、出血に関連するあるいは関連しない赤血球または血小板の減少を測定することができる。

さらに、IRまたはUVにより、適切な方向の光を放出して、血液および/または心筋または血管壁が反射または吸収した光放射に感応する手段を用いることもできる。この光は単色性でも、コヒーレントでもよく、連続光か、パルス光であり（例えば、直径が1 mm以下の石英ファイバ等の非常に細い光導体を用い）、その光学系の末端で血液の色またはそれが配置されている心筋の色を識別する。このようなファイバを備えた手段は、血液または組織の酸欠化、あるいは別の代謝のパラメータを例えば個別に映し出す光のスペクトルを分析するために配置される。

別のパラメータとして、血管または心臓空洞の形状（例えば、応力計を用いて）、あるいは超音波の通過時間（例えば、アメリカ合衆国、カリフ

フォルニア州、サンディエゴ、トリトンテクノロジー社(Triton Technology, Inc.)製の直径2mmの2つの水晶を備えたトリトンソノマイクロメータ、SL5-2等の装置を用いて]を測定することができる。

音または超音波伝播または反射の変化を検出するの1つまたは数個のピエゾ電気センサを用いることもできる。あるいは、例えば、望ましくは心臓の周期に関する音波または超音波共鳴、あるいは音波および/または超音波吸収の変化を求めることもできる。また、マイクロホン等のセンサを用いて心筋、血行力学および/または心臓弁により生じた音の質および音レベルを検出することも可能である。

変形例によれば、このようなセンサは音または超音波を血液および/または心筋中に伝えることにより、狭窄、閉塞、あるいは過度の動脈高血圧により起こり得るあらゆる全体的または局所的機能異常を検出することもできる。変形例によれば、超音波は1つまたは複数の音の周波数によって変

調することができる。同時に、この音波の変調を検出した心管図に関連して開始することもできる。音波または超音波は、急速に周波数が増加すると共に送信されて、プログラムされたスペクトルを走査することにより、送信ピックアップの位置および方向に応じて、動脈または静脈血柱または心筋の音の共鳴および/または吸収を検出するのが望ましい。このような音波の発信は全心臓周期を走査できるように連続的または非常に短い間隔をおいて行うことができるが、これとは反対に、周期の定期的な現象に、音波または超音波の各伝送および受信周期を合わせて、心臓周期の1つまたは複数の一定期間の音を生成することにより、心臓空洞、静脈または動脈柱あるいは心筋の圧力および容積について、重要な瞬間に送信およびそれに続く測定を行うこともできる。具体的には、選択した音波の事象、例えば、心臓弁が閉じることや、心筋の運動に伴う管に反応して送信および測定を調節することができる。

さらに、送信および測定が、場合に応じて、例

えば、空洞中に探針により静脈または動脈血の樹状構造に向かう適切な位置に配置されたセンサ-送信器を用いて行われる場合には、動脈または静脈血の樹状構造の共鳴および吸収を測定することもできる。これによって血液容積の圧力および動脈壁の剛性が即座に示される。最大および最低血圧のそれぞれについて、各課題に対応する共鳴周波数がある。これにより、例えば、血栓症、塞栓症または血管出血を促進する可能性のある高血圧の出現もしくは減少を検出した後に、装置は即座に適量の薬剤を投与することができる。さらにまた、測定時間、送信センサの位置および方向を適切に選択することにより、任意の血液容積、特に収縮後、あるいは拡張した心室の血液体積を遠隔検出および計量することもできる。例として、動脈樹状構造共鳴の測定は、右心室からの経中隔カテーテルと共に、左心室空洞中またはその近傍に配置された超音波または音送信センサにより行うことができる。

変形例によれば、所定の音波または超音波周波

数での時間走査、例えば、送信の間のより高い超音波周波数の振幅調節により、希望のスペクトルに拡がる数種の周波数を同時に送信することができる。すでに説明した音波または超音波送信および受信装置は、周辺血管、例えば、腋または手首の放射状動脈中に配置することもできる。この装置を移植することにより、この周辺位置からの共鳴振動での対応動脈柱を設定し、送信器から所定距離の場所形成され得る音のスペクトルを検出することができる。本発明の変形例によれば、血液中の特殊な物質、例えば、有害物質の測定は、移植したプログラムされた、もしくはプログラム可能な手段の外側からの遠隔制御により達成される。この装置は上記有害物質に感応するように、測定手段、例えば、分子光学素子を調節する。有害化合物、例えば食物の一品目について、有害化合物を検出後、食物、水または大気中のその濃度を検出し、移植装置に遠隔制御により情報を伝送して、装置がこの物質に感応するようにし、その帰路には、外部装置またはユーザにこの有害化合



物の体内濃度を示すと共に、この有毒化合物の追加導入に対する耐性について通知する。さらにまた、例えば、骨髄中に、放射線またはラジオアイソトープ検出器を移植することもできる。

望ましい態様における別の生物学的パラメータとしては、血管またはリンパ管中、望ましくは、神経節または心臓空洞、特に心房または心室の上流で測定する少なくとも1つの血液質パラメータである。これは、例えば、1つまたは数個の凝血因子の1つまたは数個のセンサを用いて、あるいは、より一般的には、例えば、粘性または凝集性を沈澱させる傾向等の血液の凝血能あるいは凝血剤の液化につながるパラメータを測定することにより行うことができる。例えば、プロトロンビン、プラスミノーゲン、プロトロンビナーゼ、プラスミン、フィブリノペプチド、蛋白質C、エンドセリン、セロトニン、カテコールアミン、ネウロペプチドY、フィブリノーゲン、プラスミノーゲン活性化剤、LACI(リボプロテイン含有凝血抑制剤、EPI(内因性経路抑制剤)、第VIII因子等の物質の

中の少なくとも1つの血液中の濃度を測定することができる。

この目的で、凝血誘導試験に用いられる1つまたは数個の凝血因子またはその先駆物質の人工的表現を利用することも有利である。この永続的または定期的表現は、特に、下記の方法で行うことができる:

(1) 血液中の不溶性で不要の基材上にこの物質を永久的に固定し、因子の活性サイトをフリーにして血液と接触させ、これらの活性サイトが血液組成中の対応する因子を局部的に引きつけるようにすることにより実施することができる。この固定は、公知の任意の方法、例えば、通常の架橋剤による基材上への吸着、例えば、アビジン-ビオチンタイプの基材との通常の化学的接着等により実施できる。基材としては、このような技術で公知の基材、例えば、ポリマー、酢酸セルロース、ニトロセルロース等を用いることができる。さらに電界効果トランジスタの表面での検出方法を用いることもできる。この場合には、分子を半導体の

表面に固定し、該分子を活性化させて検出すべきイオンまたは分子に反応性のある他の分子と結合させ、上記分子同士が結合してシリカ表面にコーレントで耐性のある膜を形成する(M. スズによる「ラングミュアブロッグフィルム(Langmuir Blodgett films)」, J. of Molec. Electron, 1, 3(1985)、A. バラン(Barrand)による「超導型誘導有機体(Conducteurs organiques ultraminces)」, Cief CEA, 6, 42, 1987) 参照)。

- (2) 例えば、多孔質膜の基材を通した低速の拡散。  
(3) 例えば、半年ごとに皮下貯蔵容器を再充填する約数mm<sup>3</sup>/時での局部微灌流。

本発明の変形例によれば、血液組成中で等量の反対物質を形成する少なくとも2つの生物学的因子をこの方法で同時または順次にモニターすることができる。ここで、2つの因子とは、例えば、糖新生成および/または血餅形成の凝血因子と、プラスミン活性化剤、プラスミノーゲンまたはヘパリンの誘導体等の抗凝血因子である。例えば、DIC(血管内凝血減少)の場合には、フィブリノ

ゲンレベルの減少と関連して、トロンビンの検出が不十分であれば、診断が可能となる。

これらのセンサまたは分析手段は、例えば、カテーテルにより実施することができる。例えば、カテーテル上に付着させ、保護層またはストッパ、あるいは望ましくは多孔質膜またはフィルタで囲まれた容器中またはカテーテルの外壁に、あるいは小さい自己グラフト静脈セグメント上で線維素の薄い膜または網い糸またはチューブを用いて、線維素の沈澱傾向を測定することができる。このような測定は、光学的手段(例えば、色および/または分子吸収および/または線維素の厚さに応答するもの)あるいはその他の手段、例えば沈澱した線維素の質量または検出可能な分子量に応じて異なる音または超音波共振の測定により、あるいは、例えば、Aモードの超音波診断による線維素膜の少なくとも1つの寸法の測定により行う。さらに、電気インピーダンス、例えば、オームインピーダンスおよび/または一定または可変の周波数をもつ交流電流の吸収、あるいは凝血も

しくは血栓溶解に関連する巨大分子共鳴を介した超音波の吸収を測定することもできる。この容器またはレリーフは、線維素の沈殿を最小限にするように、V型または先細となっており、通常血流および自然線維素溶解により制御され、その寸法は血液組成に応じて異なる。これは、形成された血液塊の通過や、線維素膜の拡散を防止するためにバリヤまたは格子で取り囲むことができる。

例として、装置は、カテーテル上で、該カテーテルの側面に対し平行に配置された直径約2〜3mmの短い管状部材を備えていてもよい。この管状部材の軸は血液流がそれを横断するようにカテーテルにほぼ平行である。カテーテルは、この管状部材の内側または空洞中に、線維素またはフィブリノゲン、線維素のモノマー、プロトロンビンおよびプロトロンビナーゼ等の物質の検出用センサを備えている。このセンサは、カテーテルと一体となった第1壁と、同じくカテーテルと一体となって第2壁の間に位置する厚さの薄いスリットまたは開口部あるいは間隔から成る。これらの

2つの壁の間の間隔は、正常な血液組成の血液については、わずかな線維素の沈殿を生じさせる厚さを決定することにより、実験的に決定することができる。光ファイバの末端が、これら2つの壁の一つに達し、ここでこの光ファイバは光源に接続され、第2の光ファイバの先端が他方の反対側の壁に達する。2つの光ファイバは、カテーテルに戻り、第1ファイバは発光源に、または第2ファイバは光センサに到る。これらの壁またはレリーフ全体は、形成された血液塊の通過および凝集を防止し、線維素成分が逃げるのを防ぐための格子またはストップで取り囲まれている。このセンサには、例えば、上記2つの壁全体の全周面に、必要であれば、センサ上に蓄積したあらゆる線維素を溶解する血栓溶解剤を投入する手段が備えられている。線維素またはその先駆物質の薄い沈殿が、上記壁の2つの光ファイバ末端の間に形成されると、光の透過率が変化し、受けた光の強さは減少する。さらに、色が変わり、光受信に感応する手段は、所定閾値が越えられると、線維素膜が

形成されていることを測定することができる。この装置は、時間を経過した光信号の変化を示すことにより、線維素膜変化の速度または方向に感応することもできる。

下流から所定距離の地点、あるいは傾向の表示のための単一部品上で、カテーテル上かつ上記管状部材中に、ヘパリン、プラスミノゲン、蛋白質C、蛋白質S等の血液溶解を促進する成分の検出器を備えることが有利である。

さらにまた、粒子、微粒子または分子、特に血液組成に関連する物質または因子（そのうちのいくつかはすでに記載したが、特に、可溶性線維素またはその先駆物質、もしくは他の蛋白質、特にフィブリノゲン、プラスミノゲン、プロトロンビン等）のような血液に存在する用度の存在および濃度、さらにはその寸法までも検出することができる。これは、マイクロプロセッサプログラムにより、例えば、回転ブリズムまたは多重反射ブリズムシステム、および／または公知の光ネットワークおよび／または多重単色源あるいは調製式の

レーザ源により、波長を変換することが可能な光源により実施することができる。決定すべき分子の吸収スペクトルの検出は、例えば、マイクロ熱電対および／または非常に敏感な光電池および／または電界効果トランジスタ(FET)、あるいはサーミスタンスにより作動する、もしくは局所充電の検出器と同様に作動する他の手段により実施することができる。また、レーザまたはノーザを用いて、検出によるこれらの吸収および干渉分析を調べることも可能である。干渉の検出および研究により、決定すべき要素に応じて伝送周波数を固定および決定することができる。あるいは、例えば、線維素または因子もしくは線維素の先駆物質あるいはトロンビン形成等の成分について、所定周波数の範囲を定査することにより変えることもできる。

詳細には、一方で、線維素またはトロンビン先駆物質、他方で、ヘパリンおよびプラスミノゲンの薄い固体または半固体膜上で、血液の凝固性および非凝固性の状態を決定する測定試験を行わな

くてもよく、凝血促進および／または抗凝血物質について受容体近傍の物質の液体状の相対濃度により測定できる。これらの受容体は、基材上の不溶化された物質を含む固體状のものか、あるいはすでに説明した液体拡散液から成るもののいずれかでよい。このようにして、線維素沈殿の誘導を防ぎ、保護格子またはストップパの必要性を排除する。変形例によれば、凝血および抗凝血因子は、例えば、局部血液循環の流量を低下する小さいチューブ中のロッドの一方の側の不溶性材料に付着して、カルシウム、マグネシウム、もしくはH<sup>+</sup>イオンの局部全体の出出比により自動的に血液組成の評価を行う。

本発明の変形例に従い、超音波送信機またはその他の手段、パルスレーザまたはその他のレーザを用いて、保護容積中のセンサ上に形成される危険な凝集を破壊または移動することができる。このような凝集体は投与される線維素溶解剤により破壊される。

さらに、パラメータとして、例えば、光学タイ

プの適切な検出手段により、球状の凝集体、特に血小板を使用することもできる。

数mm<sup>3</sup>の容積中のヘモグロビンおよび／または赤血球の測定のための手段を用いて、1リットル当たりのヘマトクリットおよびヘモグロビンを決定することができる。このような分析により、出血、赤血球増加、血液容積中の異常の検出および監視が可能となる。このようなタイプのセンサは公知であり、小型化することができる。

測定パラメータが予め定めた閾値を越え、本装置は移植されたポンプおよび容器から血液に自動的に、規則的あるいは定期的に、減少した量の線維素溶解または抗凝血もしくは抗出血薬剤もしくはその他の化合物、例えば、結露(dropwise)を投与することができる。

反対に、測定中、パラメータが予め定めた閾値を下回る場合には、線維素溶解剤または抗凝血剤の投与は中断される。装置が測定を行う周期数は、治療薬の特徴およびその効果、例えば、効能の速さや期間、その半減期、ならびに、患者固有の体

質に適合させる。例として、順次行う測定の間隔は、1秒の何分の一〜数時間の範囲でよく、その測定は連続的でもよく、少なくとも間歇的である。

明らかに、装置が数種の化合物、例えば、相補または拮抗化合物、あるいは独立した化合物を投与するときには、1つまたは数個の異なるパラメータが、各検出に対応する1つまたは数個の異なる閾値と共に含まれていてもよい。

特に望ましくは、本装置は、次に挙げるパラメータの少なくとも1つ、望ましくは数個を測定することが可能な1つもしくは数個のピックアップを備える。

(1) 質量の増加が凝血能亢進の傾向に対応するのに対し、質量の減少が血栓溶解の傾向に対応するように、例えば、心房または心室中等の血液循環中に適切に配置した基質上の線維素の小さな膜または塊、あるいは、線維素または1つもしくは数個のその先駆物質を含む小さな膜または塊中の変化の出現。既存の方法では、溶解に時間がかかる不連続的な体外サンプリングを必要とするのに対

し、本発明では、血液組成の変化を迅速に監視することができ、選択的に、低い電圧をこの膜に印加し、

(2) 公知のカルシウムイオン選択膜を基材とするセンサによりこの膜またはフィルム中もしくはすぐ近傍のカルシウムおよび／またはマグネシウムイオンの濃度を測定し、別のセンサで血液中の他の個所で測定したカルシウムイオンの全体濃度と比較した局部カルシウムイオン濃度の変化を即座に監視することができる。このカルシウムイオン濃度の変化は、血液の凝固度に関連する。

例えば、上記の小さな膜は、カテテル上に支持され、予め定めた負の電圧を印加したそれ自体は公知の材料ガラス等の表面上に形成することができ、これは膜を活性化させるプロトンビンの局部形成と、凝血の傾向を生じさせる。

この負の電圧の値は、時間または場所、上記表面、あるいはこのような表面の連続物に応じて異なる。従って、測定手段は、最も速い沈殿増加に対応する電圧の値を考慮に入れる。

選択的に、上記表面には、線維素または先駆物質の形成に影響を及ぼし、不溶化されている、あるいは、例えば、負の電荷を帯びた表面上に、適切な手段で付着している先駆物質または他の因子が存在してもよい。

パラメータの測定値が比較される閾値を決定する手段により、人による閾値の調節および望ましくは自動調節が可能となる。これらの手段は、心臓シミュレータ用の遠隔操作装置のように、器官外部から遠隔操作され、外部モニタで視覚的に表示されることが望ましい。

本装置は、閾値決定手段と関連して、論理または類推比較手段を備え、この手段は、測定値とプログラム化した閾値とを比較し、閾値が越えられた場合、望ましくは、この超過の所理もしくは代償上の重要度を制御する手段からの許可を得た後、適量の薬剤を循環中に投与するものである。

これらの投与手段に、投与すべき物質を含み、少なくとも1つの心臓内または体内チューブを通して、プログラムされた量の物質を投与すること

ができる1つまたは数個の移植されたポンプと貯蔵容器を備えれば有利である。

投与量の決定は、全く従来の方法に従い、活性度、クリアランス、半減期等の選択した薬剤に関する通常の要因を考慮に入れて、医師が行うことができる。この目的で、移植されたポンプは従来の投与量調節装置、遠隔制御手段、例えば、電磁手段を備え、この手段は、器官の外部からラジオ制御またはその他の手段で医師が制御を調節できるように設置するのが望ましい。

これらの手段は、例えば、全体的血圧、静脈、もしくは動脈系、あるいは、局所的な、予め定められた血管、例えば冠状または頸動脈に接続することができる。

本発明が、冠状動脈の保護用装置に適用された場合には、自然位治療のため、薬剤容器からのチューブが冠状動脈中に達するようにするのが望ましい。このとき、上記チューブは、空洞内カテーテル中に含まれるチューブであるか、そのようなカテーテルに付随するのが望ましい。例えば、上

記チューブは、心筋をその先端で横断し、心外膜を通過した後、問題の冠状動脈に接続することができる。しかし、別の血管、もしくは心臓空洞、心房、心室、あるいは組織中に物質を投与することもできる。

同様に、このような態様では、冠状動脈インビードン測定用の電極に接続された導体が心筋を通過し、望ましくは、右の心室空洞中の心臓刺激装置のカテーテルと接合することが好ましい。

本発明に従う装置の重要な改良点によれば、この装置は、監視される動脈系の心臓および/またはバルス周期に感応する手段を備えることができる。これらの感応手段は、パラメータの測定手段を制御し、周期の予定したもしくは既知の時点での測定を可能にする。

本発明の特に望ましい態様に従えば、心臓周期に感応する手段は、例えば、心臓周期の器官に感応する手段を備える。また、これを決定する電気活性化の原点および伝播を含むこともでき、このようにして、閾値が越えられた場合、この機能の病

理的または非病理学的特性を評価し、自動的な介入の是非を決定することができる。

この検出は、予め定められたプログラムに応じて、閾値および/または治療方法を修正するのに用いられる。

周辺動脈については、移植されたバルス検出器または動脈内または周辺圧力センサ、あるいはその他の公知の装置を使用することができる。

白血球等の血液成分に対する保護については、検出した画像分析のための手段に備えられた赤血球の測定および/または算定手段に付属する光学セルまたはファイバースコープ内視鏡の光学末端を配置することができる。データ収集のための光学素子は、例えば、肋骨中のリンパ神経節または骨髄内部に配置する。骨内もしくは周辺の電極もまた心電図検査用の電極として、あるいは電気インビードン変化の測定用に使用することができる。

心臓および/または心臓の冠状動脈の保護のためには、例えば、ザクト・アメリカ合衆国特許出願第3,857,399号および第4,052,991号に記載さ

れているように、少なくとも1つの先行する心臓周期、あるいは、それより前の数回の周期の持続時間、さらに望ましくは、電気的活性化の伝播の質にも感応する手段を備えれば特に有益である。

このようにして、例えば、期外収縮について、期外収縮の初期発症、ならびに機械および心筋の代謝パラメータから得られる期外収縮の潜在性に基づく閾値を自動的に修正することができる。

例えば、顔拍については、血栓症はないが、冠状流量の突然の現象を引き起こすことになる機械的現象における振幅の減少および代謝の変化は、冠状血栓症が別の手段により同時に検出される場合を除いて、所定量の純粋な血栓溶解もしくは冠状血管拡張薬を投与するための正当な理由としては考えない。

さらに、心臓またはその冠状動脈の保護のために望ましい態様において、心電図および/または圧力変化および/または心臓空洞の容積変化に感応する少なくとも1つのセンサ等の心臓の電気的現象のデータ収集のための手段を備えて、測定手

段を制御することにより、周期の予め定めたとしくは既知の時点、特に収縮期または拡張期における測定を実施することができる。

このような装置では、拡張期と収縮期間の電気インピーダンスのようなパラメータの差または変化は、閾値もしくは限界分岐点と比較する。尚、このような閾値および限界分岐点は、固定することもできるし、あるいは、特に心臓周波数および/または動脈圧に応じて、ならびに、例えば、血液カテコールアミンまたは心筋内カテコールアミンの検出レベルに応じて自動的に調節することができる。

さらに、心電図、血圧および凝血傾向(凝血系の少なくとも1つの因子の変化の検出により)を検出することが望ましい。本装置は、次のように操作するのが望ましい。

(1) 心電図の虚血変化および凝血傾向の実質的増加が同時に検出された場合には、装置は、冠状の血栓症が存在するとして、所定量の抗凝血剤を血流中に投与する。

(2) 心電図が正常で、凝血傾向が実質的に増加している場合には、心臓外血栓症または血液の損失が起こっていると判断される。心臓内圧力が徐々に減少している場合は、抗凝血剤を投入しない。圧力が減少しない、あるいは急速に減少している場合には、装置は所定量の抗凝血剤を投入する。変形例では、動脈樹状構造の超音波検出が作動して動脈(大動脈も含む)血栓症を検出するが、この場合には抗凝血剤が投入される。

別の変形例として、本装置は、警告用の光または音の信号を出し、患者または医師に外部制御装置を作動させる。この外部制御装置は、移植装置に所定量の血栓溶解剤の投与を命令するか、患者に口経抗凝血剤を服用するように告げる。

外部制御および監視装置は、手による凝血処置の設定または中断ができるように移植装置に接続され、センサからの情報を監視し、警告信号を発し、医師が移植装置の閾値を修正できるようにすることが望ましい。

## 実施例

第1図から分かるように、本発明の装置は体内の器官中に完全に移植(インプラント)されている。この装置は、移植可能な心臓刺激装置(心臓ペースメーカ)に類似した移植可能なハウジング(1)を有している。このハウジング(1)の構成は以下で詳細に説明する。このハウジング(1)から出た複合動脈カテーテル(2)は右心室(3)へ伸びている。この心室中、特に心房中には、所定数の検出電極と、各刺激電極とが備えられており、これら電極はカテーテル(2)中の導線を介してハウジング(1)中に収納された心臓刺激装置に接続されている。カテーテル(2)は刺激電極(4)からさらにチューブ(5)となって伸びている。このチューブは極心筋筋路(6)を介して心筋表面まで達し、その先端は冠状動脈(3)中に挿入されたカニューレ(7)で終わっている。

チューブ(5)はシース(外側被覆体)で覆われているのが好ましい。このシース中には所定数の導線00、00が埋め込まれており、各導線の先端はシースから露出されて電極00、00に接続されている。

これら電極04、09は、胸部切開手術によって冠状動脈の周りに配置された2つのリング、好ましくは弾性リング08、07の内側に支持されている。電極を有する各リング08、07の内径は冠状動脈を圧迫したり、狭窄が起こらないように充分に大きいものにする。カニキュレ(7)は上記の手術中に冠状動脈(9)中に挿入される。

上記複合カテーテル(2)は、右心臓内腔を介して心臓を刺激し且つその信号を検出する従来公知のカテーテル用の全ての電極および導線と、電極04、09に到る導線を備えたチューブ(5)とを有しているということは理解できよう。チューブ(5)の末端は適当なマイクロ弁を介して所定量の薬剤、例えば、クロキナーゼ、ヒルジン、tpA(組織プラスミノーゲン活性化剤)を投与できる小型ポンプに接続されている。

本発明の別の変形例では、心臓の外科手術を必要とせずに、上記装置が動脈中に単に挿入される。この場合には、チューブ(5)と、リング08、07とを省略し、カテーテル(4)を従来の刺激カテーテルに

する。そして、選択した冠状動脈の1つまたは数個の部位に、動脈カテーテルを介して、例えば、大腸動脈を通して、公知の方法に従って冠状動脈内ブラスティクスを挿入し、このブラスティクスを冠状動脈内腔に押付ける。このブラスティクスは、例えば、円形または管状で、少なくとも2つの電極を成す導電要素を備え、これら2つの電極間の動脈部分における血液インピーダンスを測定することができるようにになっている。場合によっては、動脈に沿って2つ以上の電極を配置し、動脈に沿って複数の動脈部分における血液インピーダンスを測定することもできる。冠状動脈内ブラスティクス上に上記のようにして配置された電極は動脈部分に沿って伸びた非常に強い柔軟な導線を介して(これら導線はひとまとめにされているのが好ましい)、引出口、例えば、大腸動脈の引出口まで伸ばされ、皮下で移植された状態で、そこ接続されると同時に、上記ハウジング(1)中に収納されている電子手段に接続される。

好ましい変形例では、上記04、09のような動脈

電極は自発的エネルギー源または、例えば、心臓刺激装置のハウジング中に収容された体内送信器からの高周波またはヘルツ送信によって充電される。同様に、インピーダンスの測定値は公知の方法で体内受信器に送られる。

第2図は上記ハウジング(1)中に収納された装置の一部の概念図である。この装置は自動リズム式の抗傾拍刺激装置(10)を有している。この抗傾拍刺激装置(10)はアメリカ合衆国特許出願第3,857,399号および第4,052,991号に記載されているタイプのものが望ましい。必要に応じて、この刺激装置には完全に自動式のデフィブリレータを備えることもできる。このデフィブリレータの例としてはザットのフランス特許第1,237,702号(1953年7月11日)に記載のものや、ザットのフランス特許第74/01383号に記載の移植可能なものが挙げられる。

上記ハウジング(1)は、さらに、電源、例えばリチウム電池および/またはバッテリー、蓄電器またはコンデンサを再充電するためのエネルギーを定期

的に極皮伝送する手段を有している。移植可能な刺激装置に用いられる最新の電池は、電気消費がかなり高い場合、例えば、超音波送信器を動作する場合にも、患者が再充電または交換をする必要がないだけの充分な長寿命を有している。また、移植が可能な公知の原子力(同位体)電池を使用することもできる。

上記刺激装置(10)は、上記アメリカ合衆国特許に記載された方法で検出器と刺激器とに接続されたマイクロプロセッサ等の論理装置に公知の方法で接続されている。特に、この論理装置は右側心臓空洞内電極と、心臓外電極、例えば、ハウジング(1)上の電極とで心電図を取る操作を補助する。この方法で得られた心電図(ECG)の特徴の1つは、心電図の瞬間的リズム、すなわち、2つのQRS複合波を分離する時間が得られる点にある。

刺激装置(10)は前記ザット特許に記載の自動アンチ不整脈手段を含み、リズム障害の周波数、好ましくは少なくとも1つの空洞または心臓壁から取った自発的電気信号の形状を検出することによ

でリズム障害を感応する。公知の危険信号を感じた場合には、上記特許に記載の電気的刺激、特に、刺激のリズムを高める電気的刺激がこの刺激装置から自動的に送られる。

本発明では、カテーテル(2)と、外側チューブ(5)と、それに附属する導体(冠状動脈に隣接あるいはその内部の電極用に設けられている導体)を、アメリカ合衆国特許出願第4,754,753号に記載のカテーテルと同様な構造とし、且つハウジング(1)内部に、心臓の各脈動時のベクトル心電図を出すことができる上記特許に記載の手段を設けることができる。

第2図の概念図に示すように、ハウジング(1)に収納された装置には、さらに、正方形波パルス、正弦波パルスまたはその他のパルスの発生器または発生源(30)あるいは一対の導線00、09で構成される回路に接続した正方形波パルスを送ることができる連続的電流供給源が備えられている。パルス列の持続時間は、例えば30msで、周波数は5~25 Hzで、電流は10~30  $\mu$ Aである。インビー

グダンス測定回路(40)は、パルスが比較器(50)から送られてきたときに、ハウジング(1)中に収納されたポンプのモータを作動して、問題の冠状動脈(sic)中に所定量の薬剤をチューブ(5)を介して投与する。

以下、正常操作時の操作を第3図を参照して説明する。

パルス発生源は電極00、09にパルスを送り、対応するインビーダンス測定回路(40)は電極00、09間のインビーダンス差を測定する。これによってインビーダンスの変化パターンを示す曲線Cが得られる。また、インビーダンス測定回路(40)は心臓刺激装置が検出した心臓の電気的周期に感応する。この周期は心電図の一連のQRS複合波の形をしており、刺激装置によってパルスIに変換された形でインビーダンス測定回路(40)に送られる。インビーダンス測定回路(40)はさらに一つのサイクル中に測定された最大インビーダンスと最小インビーダンスとの差差iを検出する。同一サイクル中のこれら2つのインビーダンス値の差iは比較

ダンス(またはコンダクタンス)測定回路(40)は対を成す冠状動脈電極00、09からの一対の導体に電気的に接続されていて、上記発生源(30)から電流パルスが送られる間のインビーダンスを測定する。この測定回路(40)は対応する周波数に同調されている。

上記のパルス発生器(30)とインビーダンス測定回路(40)は、心電図の周波数を関数として、心臓刺激装置を介して制御することができるようになっている。

インビーダンス測定回路(40)はマイクロプロセッサを用いた手段で構成することができる。このマイクロプロセッサは一つのサイクルの最大インビーダンスと最小インビーダンスとの差を計算し、この測定結果を比較手段(50)に送る。この比較手段はマイクロプロセッサまたは比較器で構成することができる。この比較手段(50)の第2入力値すなわち閾値は電位差計(51)で与えられる。この電位差計(51)の閾値は調節可能である。この比較手段(50)の出力はポンプ制御回路(60)に送られる。

手段(50)に送られ、そこでこの差iとプログラムした閾値とが比較され、閾値を越えた場合には、ポンプを制御する回路(60)が作動される。

インビーダンス差iと比較される閾値は固定値でもよいが、1回または複数回のサイクルの持続時間と始点とを考慮にいれてプログラム化することもできる。これとは逆に、一定の閾値が維持された場合、例えば、前のサイクルが異常に短い場合には、サイクルから独立して、ポンプを制御する回路(60)の駆動を阻止する阻止回路を設けるのが好ましい。

すなわち、例えば、刺激装置の検出器が一定の周波数閾値、例えば150 pmを越えた頻拍を検出した場合には、刺激装置のマイクロプロセッサがポンプを制御する回路(60)を抑制して、この装置がポンプに、一回当たりの最大インビーダンスと最小インビーダンスとの差が閾値以下に減少したとしても、プログラム通りの薬剤の投与を行わないように命令する。

同様に、これらの阻止手段によって、短いサイ

クルおよび/または異常性心拍動サイクルの次に正常なサイクルが持続している間にも、上記装置の作動を阻止させるようにすることもできる。

改良型の実施例では、上記の差  $i$  が閾値より小さくなったことを最初に検出した場合には、モータ制御回路(60)を作動しないように本発明の装置を改良することもできる。さらに、上記の差  $i$  が閾値より小さくなったことを1回または複数回連続したサイクルで検出された場合に限って、モータ制御回路(60)を作動させるようにすることもできる。

上記各サイクルのデータを心電図から得る代わりに、他の手段、例えば、空洞内の圧力センサおよび/または心筋圧力センサおよび/または動脈圧力センサから得ることもできる。

本装置は、医師が、上記の阻止条件で閾値を越えたことを検出する毎に投薬する(これは、即座に処置でき、特に迅速に投薬を投与できるという利点がある)か、あるいは、閾値以下に減少したことを所定回数連続して検出した後に投薬する

(これは冠状動脈流量がほぼ一定の異常度になった時にのみ投与するという利点がある)かを選択できるように調節可能に設計されているのが望ましい。

本発明の別の実施例では、冠状動脈中に小型の圧電(ピエゾエレクトロニック)センサを上記の実施例と組合わせて用いるのが好ましい。すなわち、少なくとも1つのセンサ、望ましくは数個のセンサを、例えば、可能であれば冠状動脈に沿って分布させたリング型電極上に配置する。そうすることによって、冠状動脈の1つまたは複数の部位における圧力曲線を各サイクルで得ることができ、これとインピーダンス測定とを組合せることによってインピーダンスと圧力との積から流量/圧力比で表わされる強度(マグニチュード)を得ることができる。

冠状動脈中の上記圧力曲線は、インピーダンス曲線に類似したマイクログロッセンサによって解析することができる。特に、本発明の装置は、圧力曲線のパターン変化または電気的周期と比較した

圧力曲線のパターンの時間遅れの他に、冠状動脈中の血液の流れと逆流の圧力曲線の交点を検知することができる。

第4図は本発明の他の実施例を示している。この実施例では、ハウジング(1)中に収納された装置の部分は上記のものとはほぼ同じであるが、カテーテル(4)には、心筋を通過して1つまたは複数の他の冠状動脈に達するチューブが延長されていない。

このカテーテル(4)の末端(101)は、心臓の頂に向かう右心室の基部の所で、心筋中に若干の距離だけ挿入されている。挿入距離は、例えば4~8mmである。この末端(101)には、先端から、圧力センサ(102)、カテーテルの両側の2つの電極(103)および(104)が順次取付られている。2つの電極(103)、(104)は心筋中に若干離れてV型の投錨点を形成している。カテーテルにはさらにカリウムとH<sup>+</sup>イオンのセンサ(105)と(106)が取付けられており、その次にV型に開いて投錨する2つの電極(107)と(108)とが設けられている。

心室中のカテーテルには、他の電極と他のセン

サ(110)、(111)、(112)の他に、例えば、血液中のカリウムとH<sup>+</sup>イオン、さらには凝血能、特に血液プラズマおよび/または血液形成物に関する少なくとも1つのパラメータを検出するための圧力センサ(109)が設けられているのが好ましい。

互いに数mm離れた2つの電極(103)と(107)はパルス発生器(30)、電極(103)と(107)間のインピーダンス測定回路(40)に接続される。上記の電極(104)と(108)は、それらの間で、心筋のこの領域における局部心電図を検出する。このようにして、局部電気インピーダンス、心電図および心筋の圧力メカノグラムが得られる。

心筋中に挿入されたカテーテル部分には、起こり得る出血を検出するためのヘモグロビンとミオグロビンとを区別する選択的な光検出器を配置することができる。

以上のように、本発明の装置は、局所的2極心電図および/またはそれに対応したインピーダンス曲線および/またはインピーダンスピークまたは最小値の時間遅れによって決定される一つの心



臓周期中の最小および最大インピーダンスの差をプログラム化された閾値と比較することができる。本発明の装置はさらに閾値を記憶して、この閾値と、一つの心臓周期中の圧力の最大値および最小値、圧力曲線の形および心臓周期に対するピーク圧力または最小圧力のあらゆる変位を比較することができる。

さらに、異常なカリウムイオンの拡散または異常なpH変化を感応することができる。

本発明は、当然、数値を設定することができる。特に、冠状動脈または副冠状動脈中の血液流量の通過または沈滞を検出するための手設は互いに異なってもよい。

電気インピーダンスは、動脈のまわりに電極を配置して測定する代わりに、動脈内電極を使用して測定することもできる。この動脈内電極は、例えば、冠状バイパスを動脈内膜プローブを用いて行う場合には、例えば、動脈中に挿入された単純な導線にすることができる。

人工心臓の移植（これは、1953年に本発明者に

より動物への移植に初めて成功した）をした場合には、動脈、特に、冠動脈および大脳動脈を保護することが特に重要である。しかし、凝血能または凝血能の不足を検出するための試験と、血管出血試験および血液組成試験は装置により制限されることになる。

上記のインピーダンス測定ではない血液流量を検知する電気手段を用いることもできる。例えば、ドップラー効果に基づいて作動する超音波送信器と受信器、あるいは、光源用の光センサが使用できる。しかし、これらに制限されるわけではない。

さらに、体内の血液流検出器を用いる代わりに、アメリカ合衆国特許第 4,754,753号中に記載のようなベクトル心電図の検出手段を用いて、デモラリゼーション間と再分極間の電気伝導の始点とファクタとを収集することもできる。これらベクトル変化を調べることで、虚血が発生した心筋領域を少なくとも近似的に決定することが可能になる。この領域での上記ベクトル変化が一定の閾値を越えた場合に、本発明の装置は、空刺内の

増進系にまたは冠状動脈の血管中に直接、あるいは医薬を選択的に投与するために接続される3つの主冠状動脈中に所定量の薬剤を投与する。

第5図と6図を参照することによって、線維素（フィブリン）の沈着厚さの変化を光学的に測定するセンサ（112）の一実施例を見ることができよう。このセンサ（112）はカテーテル図の空洞部に配置される。図面において、カテーテル図は直径約4mmである。適当な形状をした空洞部（150）は鋼製格子によって外側が覆われており、その鋼製格子には孔、例えば3/10が形成されており、格子の目の直径は1/10mm以上で1~2mm以下であるのが望ましい。好ましい寸法は、例えば約0.8mmである。この格子には定期的に超音波が照射されて、血液を凝血させる傾向のある血液成分が削がれる。空洞部（150）の中央部分には光ファイバの束を収容したアーム（152）がある。この光ファイバの束は従来の光学装置に導かれて、その先端はカテーテルの長さ方向に沿ったファイバの束（153）で終わっている。この反対側には空

間（154）を介してアーム（156）中に収納されたファイバの束に到る光学的手段（155）が備えられている。この光ファイバの束はアーム図（152）を通過して空間（154）中に光放射を送ることのできる光源に接続された斜め部分（153）と再合流している。光は光学的手段（155）によって感応され、光ファイバの束（156）を通過して測定手段へ再伝送される。空間（154）の、光学的手段（153）と（155）との中間には格子（157）が備えられる。この格子は電気導体であることが望ましく、定期的に超音波振動で凝血成分を除去することができるようになっている。この格子はこの空間内でアーム（158）により支持されている。格子（157）の下部には電界効果トランジスタ（159）が設けられ、望ましくは負の電圧が加えられる小さな電極（図示せず）が付付けられている。格子とトランジスタ（159）の全体は、網目の開口部が3μmである非常に細かい格子（160）中に収納されている。この格子は、例えば、直径1~3μmの炭素繊維等の繊維の糸で作ることができる。

このカテーテルが血液中に配置されると、血液は格子 (151) を通過して、空洞部 (150) 中にある程度循環する。血液は細かいグリッドを通過して空間 (154) 中に入るが、血液の形成塊は格子 (160) の直径が小さいため上記空間中に入ることができない。場合によっては、格子 (160) に形成塊をはね返す負の電位を与えることができる。形成した線維素は格子 (157) 上に沈着させるのが望ましい。そのためには、格子 (157) を予め線維素膜で被覆しておくか、線維素と、格子上で不溶化する特定の先駆物質または因子等の線維素形成を誘導することができる物質とを組合せたもので被覆しておくことができる。空間 (154) を通過した光は強度が減少し、そのスペクトルは格子 (157) 上の線維素の存在または不在と、線維素膜の厚さに応じて変化する。トランジスタ (159) はカルシウムイオン濃度に感応する。格子 (160) の下部に、線維素の形成を促進する負の電位を与えることにより、先端に向かって厚さが減少する沈着物を観察すれば有利である。この厚さの空間的变化はファ

イバ東 (156) の各ファイバで受信した各面素を解析することによって分析することもできる。また、アーム (158) 中に1または数本のチューブを設け、必要に応じて空間 (154) 中に所定量の線維素溶解剤、例えば、プラスミノゲン、ヘパリン等を供給して、上記空間中に形成される線維素の量を制限することもできる。なお、格子 (160) が破壊した場合には、危険な大きさの線維素が循環系中に入るとは格子 (151) によって阻まれる。

電気インピーダンス測定用のパラメータ、例えば、必要に応じて変調されたレーザまたはメーザー、超音波、音波の送信器および/または受信器等のパラメータを測定するための各種手段は、それらの器官内での空間的位置が体外からの遠隔操作によって行なえるようになっているのが好ましい。また、これら手段の機械的移動に必要なエネルギーは、遠隔伝送、例えば、高周波数により供給することができ。本発明の装置のエネルギー源は、例えば、原子力電池または通常の電池にするか、外部からのエネルギーを受ける埋込み式の受信器にし

て、この埋込み式の受信器によって本発明装置の特殊操作と透視的な消費電力に必要なエネルギー、さらには電源の全てまたは一部を再充電するようにすることができる。

すなわち、例えば、心臓または心臓近傍に埋込んだ超音波の送信器・検出器に、遠隔制御によってモニターされる可動または回転可能な送信・受信ヘッドを付け、発振源の超音波の心臓エコー図または心臓被隔エコー図を埋込んだ移植装置のメモリに記録し、それを遠隔制御により外部に再送信するようにすることができる。

骨または細胞の構造を調べて、方向付けるために、内視鏡を用いた光学手段を用いることもできる。

第7図に示すカテーテル2は、多孔質膜によって取り囲まれた補強部材 113 を備えている。この多孔質膜は、プラズマフェーゼに用いられている膜、例えば、0.5  $\mu$  の孔を有し、孔/全体表面積の比が約60%のポリアミドまたはポリテトラフルオールエチレンの膜にすることができる。この多

孔質膜の代わりに、同様な多孔率を有するフィルタ、特にセラミックまたは熱分解炭素のフィルタを使用することもできる。血漿分子や血漿蛋白質は多孔質膜114を容易に通過して補強部材113中に入ることができるが、血小板、赤血球およびその他の細胞はこの膜を通過して空間113中に入ることはできない。比較測定のために、血小板に対して少なくとも部分的に通過性のある膜を備えた第2の組立体を設けることもできる。このカテーテルには、上記の多孔質膜と接触した多数の公知形式の小型超音波発信器が備えられている。これらの発信器は、多孔質膜114を結ませる可能性のある血小板、線維素、その他の沈着物をこの膜から排除するために、定期的に作動される。また、多孔質膜に可変電圧を印加することによって、選択的浸透度を調節することもできる。

補強部材113の中心では、カテーテルから垂直アーム 116が伸びている。この垂直アーム 116はカテーテルに固定されており、その末端には、例えば、底面が正方形の平行六面体の形をした厚さ

の薄い線維素の小ブロック 117 が支持されている。このブロック 117 の上側の正方形面は光伝達体 118 の光学的末端の方を向いている。この光伝達体は、例えば、ファイバ 30,000 本を全体の直径が 1mm となるように束ねて構成された内視鏡である。これらのファイバの 10% の他端にはレーザまたはその他の発光ダイオードのような光源に接続されていて、光を上記線維素ブロック 117 に導く。また、残りのファイバは反射光を受け、それをガイドして反射光の強度または質および/または線維素ブロック 117 の外側輪郭形状を感知する検出手段または分析手段へ導く役目をしている。

変形例として、上記光伝達体 118 中を通して得る光、場合によっては減衰光を光分光測定することによって、光の密度または吸収を測定する手段を設けることもできる。

光伝達体 118 の末端には 50° の視野角度と数十分の一の深さの公知形式の光ヘッドを備えることもできる。

血液が凝固する傾向が強くなると、線維素が凝

維素ブロック 117 上に沈着して、その厚さが増加する。この厚さが一分子層または数分子層に対応する厚さに増加した場合には、検出・分析手段により知ることができる。同様に、増加しつつある線維素が上記正方形周辺部に堆積していくことは上記光伝達体によって知ることができ、この情報は分析手段に送られる。

本発明の装置では、血液中に線維素溶解因子が過剰にある場合には、反対に、線維素サンプルの厚さおよび/または大きさが減少することを検知する。

線維素を完全に消失させる場合には、線維素を固定する役目をする上記アーム 116 の表面、例えば多孔質セラミックまたは微細な溝を有するガラスの表面に線維素が存在しなくなるまで（上記の光伝達体 118 またはそれ専用のファイバ群 126 を用いて）光学的に検知しながら、洗浄用超音波発信器 127 を作動して、自動的に洗浄する。

一般には、上記のようにして洗浄した表面には新たな線維素が自然に沈着してくる。しかし、こ

の表面の近傍にフィブリノーゲンまたはプロトロンビンを提供することもできる。これらのフィブリノーゲンまたはプロトロンビンは、例えば、上記表面からわずかに離れた所に設けた小さな容器あるいは上記アーム 116 の近くに設けたマイクロ孔を有する多孔質容器中の培地（この培地には、フィブリノーゲンおよび/またはプロトロンビンを細胞融合して作ったバクテリアまたは細胞が培養されている）から供給することができる。

光ファイバの末端と向き合った上記アーム上に線維素ブロックを配置する代わりに、光伝達体の末端、例えば、この光伝達体の末端の中心部に非常に小さい線維素サンプルを付着させておくこともできる。この場合には、光伝達体によって、このサンプルの厚さ変化、すなわち、反射光の変動とサンプルの数の増加（これは、遮断された光ファイバの数の差として表わされる）を知ることができる。

場合によっては、光伝達体の末端のまわりに超音波送信器を配置し、線維素層の厚さが所定値を

越えた時または完全に消失した時に、超音波による洗浄を実行することもできる。

公知の手段を用いた変形例では、多孔質膜 114 を省略して、光伝達体の末端を中空の多孔性ファイバの短い円筒部分に挿入し、この円筒部分の一方の末端をファイバ末端で塞ぎ、他方の末端をストップで閉じることでもできる。この場合には、中空ファイバの内側の容積は光伝達体から賦刻されるので、その内部に配置された線維素サンプルを内側容積の変化により分析することができる。

別の実施例では、本発明装置に、医薬を迅速に投与（好ましくは、血管内または心臓空洞内のチューブを介して投与）するためのポンプまたはその他の手段が備えられている。この手段は、発作が起こった場合には、患者は外部遠隔操作を作動して、適量の薬剤、特に、血栓溶解剤および/または血管拡張剤および冠動脈狭窄薬を直ちに投与できるように、外科からの遠隔操作、特に患者自身により作動することができるようになってい

ブの代わりに、移植した収縮式の貯蔵容器または柔軟または弾性のある貯蔵容器を用いることもできる。これらの貯蔵容器を、外科医が筋肉、例えば、胸部または背の筋肉から切り離した部分、すなわち血管-神経茎とつながっている残りの筋肉部分で覆い、この筋肉部分を筋肉中に移植し、移植された電源により供給される電気インパルスを伝える電極によりこの筋肉を刺激する。上記の変形可能な貯蔵容器には、必要に応じて、筋肉収縮時に所定量の医薬が投与されるようにするための公知タイプの定量供給手段を設けることもできる。

好まし実施例では、本発明の埋込み式装置に液体医薬を貯蔵するための公知の容器を設けることができる。この容器は皮膚の下、例えば、胸筋の所の皮膚の下に移植されて、公知の皮下注射方法で注射針を用いて医薬が再充填できるようになっている。また、この容器は弾性壁を有し、この弾性壁は医薬が再充填された時には膨脹し、内部の液体に圧力を加えるようになっている。この容器の出口は弾性のあるマイクロ弁を介して可換性の

あるチューブに接続され、このチューブはペースメーカーのカテーテルの心臓外の部分へと延び、心臓内、好ましくは、公知のように心耳のカテーテルの分岐路を介して開口している。上記チューブはこのカテーテルの内部で逆止弁を介して心耳内に開口している。この逆止弁は、医薬を供給は供給できるが、心耳中の血液はチューブ中に流入しないようにするためのものである。この弁は移植したペースメーカーのハウジング中に配置した手度によって電気的に駆動されて、この弁が開くと加圧下の液体医薬が容器中から心耳中に供給されて血液と混合される。この医薬の投与量は弁の開閉時間によって調節することができる。必要な場合には、小さな補助容器、例えば、主容器から医薬を別けて供給される数ミリリットルの補助容器を用い、この補助容器を心耳内のカテーテル上に取り付けることもできる。この補助容器には主容器からゆっくりと医薬を供給し、その内部の医薬は迅速に投与できるようになっている。

ある種の治療薬の場合には、治療薬を投与する

上記ポンプを用いる代わりに、固体支持体上に不可逆的に治療薬を固定することも可能である。この支持体は、例えば、リンパ液または血液と交換作用のある組織中の血管またはリンパ管に配置される。支持体自体はニトロセルロース、シリカあるいはシロキサンで作られ、活性分子の固定は公知の手段、例えば、免疫試験またはアフィニティークロマトグラフィーで使用される手段により実施することができる。支持体は、例えば、帯状または網状の形態にすることができる。支持体上に不可逆的に固定できる薬剤としては、特に、特定のプロテアーゼ、ヘパリン硫酸、ヒトのレウセルビンI、デルマトン硫酸、抗ビタミンK、蛋白質CまたはS、因子ATIII、トロンボグロブリン、蛋白質Cの特定の抑制剤等の抗凝血因子および/または特に、蛋白質C、分子T<sub>PA</sub>、抗プラスミノーゲン-2-抗プラスミンA<sub>2</sub>-AP、因子XIIaおよびカリクレインのような天然プラスノーゲン組織活性化因子を放出を刺激する酵素系溶解剤を挙げることができる。支持体上に糖鎖素のよ

うな物質が沈殿することを防止するために、超音波を用いることもできる。また、支持体上に、活性化したプラスミノゲンを固定することもできる。また、必要に応じて、検出結果に基づく自動パイロット命令が有った場合にのみ生体に支持体上の活性表面が供給する手段を設けることもできる。この手段には、機械的シャット、あるいは、例えば、自発的に反応を活性化させて、Ca<sup>++</sup>やMg<sup>++</sup>のようなイオンを吸引または排斥する静電気格子を設けることができる。さらに、分子が生体に供給されない休止位置と、分子が、例えば、大静脈または心臓の心耳の所のリンパ液または血液の循環系に供給される展開位置との間で、収縮または膨張可能な表面を有する支持体を設置することもできる。

この装置は、小さなバンドのような支持体上で、血液凝固能を発揮および/または抑制させることができるようになっているのが好ましい。この小さなバンドは分子膜（例えば、ラングミュア-ブロッジェット方法により得られる）で覆った後に血

液またはリンパ液中にしたものである。上記分子膜には種々の凝血因子（プロトロンビン、トロンビン、Ca<sup>++</sup>、凝集部をもつフィブリノゲン、線維素モノマー、セリペンチン酸等）と、抗凝血因子（ヘパリン硫酸、プラスミノゲン活性化剤、プラスミン、蛋白質C、AⅤK、ヒルジン、酢酸サリシル酸等）が線状または点状に付着性化される。支持体上に固定・分布されたこれらの分子は、問題の分子の官能鎖を完成させる傾向のある特定の分子と、これらの分子の活動を阻害する傾向がある特定の分子とを引きつける。血液中に形成された局所的な凝集物または微細沈凝物は光学的手段、例えば、検出すべき分子群と向き合って配置されている光ファイバによって定量的および定性的に同定することができる。例えば、拮抗薬のような互いに異なる凝血系の2つの分子を、わずかな距離、望ましくは1mm以下の距離を置いて、幾何学的に反対側にある2つの点に配置するのが好ましい。互いに異なる拮抗剤または相補剤を、カテーテルに沿って階段状に並べることもできる。1つの拮

抗剤または相補剤の群の両端は、その間に形成される凝集物によって一方の点から他方の点へ光が伝わるように、光伝達体上に設けることができる。従って、凝血の異常性で不足または過剰の分子または分子鎖を即座に表すことができる。例としては、線維素モノマーが付着されたラングミュアープロジェクト層を形成し、この層を不活性分子（シロキサン）の第2の保護層で覆い、この保護層に、レーザまたは電子銃で約100 オングストロームの孔を開けて各群の点を形成して、活性分子の浸透を防ぎながらこの分子との反応を可能にする〔サジブ(J. Sagiv)、イスラエルのウエイズマン研究所(Institut WEIZSMANN)]。各群の第2点にはトロンビン、プロトロンビン、ヘパリン、TPA、プラスミノゲン、プラスミン、蛋白質C等により活性化された層を形成する。この血栓溶解装置には、必要に応じて、例えば、血栓溶解剤または抗凝血剤を投与することによって凝血の欠陥を自動修正するか、遠隔操作信号により患者に血液障害を知らせて、患者に適切な薬剤を摂取させる

手段を設けることができる。

本発明の特に有利な改善点は、活性物質または薬剤を、器官、例えば、血管または組織中に配置したマイクロ多孔質体容器中に配置した細菌、酵母または動物または植物の細胞株中で遺伝子組換え法によって製造することができるところにある。この多孔質体容器は、代謝物、イオンおよび遺伝子組換えられた細胞の蛋白質を透過させることができるが、これら細胞が容器の外に出られないような孔の寸法を有するマイクロ多孔質膜にするのが好ましい。組換え細胞としては、特に、生体の液体小室中で生存することができると、特にクレブシエラ、バクテロイデスを使用することができる。真核細胞の中では、遺伝子組換えにより活性物質となるヒトの細胞株が望ましい。

変形例では、上記マイクロ多孔質体容器に菌または細胞を入せずに、これらをスクレオチド、遺伝子、酵素およびリボソームの混合物、さらには、それ自体公知のインビトロ表現するのに必要な各ADNおよびARNに代えることができる。これ

らは、例えば、菌または細胞からできる細胞小器官から作ることができる。いずれにせよ、遺伝子組換え蛋白質を表現するのに必要なアミノ酸と、酵素と、血液由来の必要物質とがマイクロ多孔質膜を通して容器中に入り、異化廃物はこの膜を介して廃棄される。

場合によっては、上記容器の膜を電氣的に制御される直徑孔が可変の膜にすることもできる。なお、この膜を機械的に制御することもできる。

第8図は、本発明設置の上記部分の概略図である。この部分は容器119を備え、この容器119の体液側には膜120が設けられている。また、菌または組換え細胞のような蛋白質の表現手段が容器内部121中に収納されている。容器119の出口には菌または細胞を容器内部に保持する第2の膜が設けられ、逆止弁122と、大容量の硬質または柔軟な貯蔵袋123に接続されている。この貯蔵袋123の内容物の全部または一部は図示していない手段によって排出チューブ124を介して排出される。排出チューブ124は心臓内カテーテルに向かい、

逆止弁すなわち逆流防止装置 125 を介して心臓空洞の中に入り、排出チューブ 124 の末端は右心室中に開口している。この移植場所は、心拡張時に、膜 120 が存在している場所と右心室との間に自然にわずかな圧力差が生じて、膜 120 により形成された入口と排出チューブ 124 の末端により形成された出口との間に緩慢な循環ができるような場所を選択する。従って、容器 121 内の細胞により表現される薬剤または活性物質は肝臓 123 中に徐々に進入して袋内に滞留し、この中のわずかな量が排出チューブ 124 を介して同じ流量だけ少しずつ袋から出ていく。反対に、心臓収縮期には、カテーテルから投薬用開口部すなわち排出チューブ 124 の末端から柔軟な袋 123 に向かう逆流は逆流防止装置 125 によって阻止される。

本発明の装置では、所定のパラメータが所定の閾値を越えた時に、図示していない手段によって肝臓 123 が収縮され、それによって肝臓 123 の内容の一部または全部を排出チューブ 124 から迅速に排出させて、遺伝子組み換えされた物質を

大量に循環系中に放出させるようになっている。

本発明の他の変形例では、抗トロンビンⅢおよび/またはヘパリンのような抗凝血物質を血液の中で表現でき且つ放出できる菌または組み換え細胞を予め入れておくのが好ましい。この細胞は、公知の合成材料（ポリテトラフルオロエチレン）の支持体上に成膜した融合単分子層である心臓血管の融合内皮細胞にするのが好ましい。そのためには、動脈-静脈短絡路を形成する。例えば、腹部の頂部動脈および頂部静脈の所で、上記心臓血管の融合内皮細胞の融合単分子層を含む一つまたは複数のキュービティ-中に血液が送られるように動脈を分岐する。このキュービティ-には、例えば、支持体上にフィブリンが付着されており、このキュービティ-は上記動脈分岐路に開口している。また、融合内皮細胞が動脈-静脈中に入らないようにするための多孔質膜、例えば、0.25 ミクロンの膜がキュービティ-の出口に設けられている。この膜は、融合細胞が患者自体から取られたものをヘパリンまたは抗トロンビンⅢを有する表現ベクター

と融合したものである場合には必要ない。また、ヘパリンまたは抗トロンビンⅢの要求量を閾値として抜き出し部を通る血液量を増減するための可変断面の邪魔部材等によって、吐出量を制御するのが好ましい。

さらに、本発明の装置には、血液粘度を測定するための検出器を設けて、フィブリン-ゲンの濃度を調べるのが好ましい。この血液粘度の測定は極めて簡単に行うことができ、例えば、血管内でカテーテル上の薄片または膜を音波または超音波振動させ、その駆動モータを停止させた後に、血液と接触した上記薄片または膜の振動が抑制される曲線を測定することによって簡単に調べることができる。さらには、血液粘度は公知の方法で光学的に測定することもできる。すなわち、血液粒子、例えば、血液の流速と赤血球の数のカウントし、それを校正曲線と比較することによって調べることができる。この校正曲線を用いる方法は、赤血球の凝集度を検出することもでき、それから血液の凝集度の増加を調べることもできる。

#### 4. 図面の簡単な説明

第 1 図は本発明装置の概念図であり、

第 2 図は移植されたこの装置の測定・比較手段の図であり、

第 3 図は上記装置で測定された心電図と電気インピーダンスの測定曲線であり、

第 4 図は心筋パラメータの測定手段の図であり、

第 5 図および第 6 図は血液組成センサの横断面図と軸方向断面図であり、

第 7 図は血液組成センサの変形例の軸方向断面図であり、

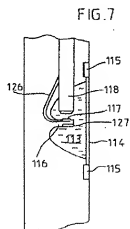
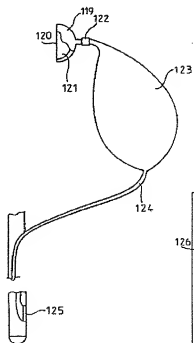
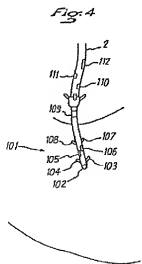
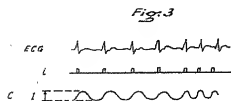
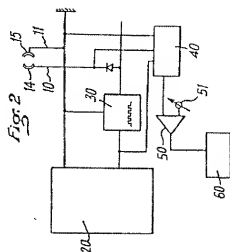
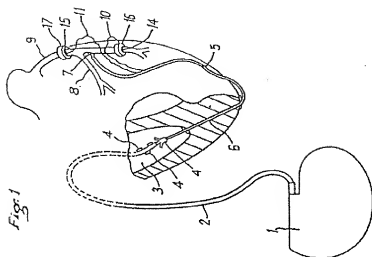
第 8 図は活性物質を供給するための供給系の一実施例の概念図である。

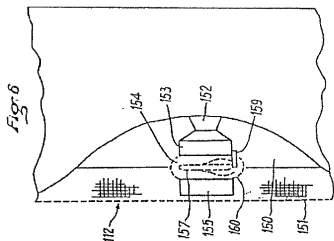
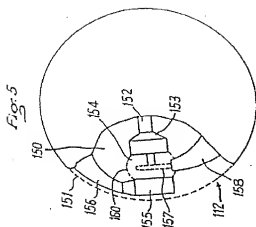
(主な参照番号)

- |             |              |
|-------------|--------------|
| 1・・・ハウジング、  | 2・・・静脈カテーテル、 |
| 3・・・右心室、    | 4・・・電極、      |
| 5・・・チューブ、   | 6・・・経心筋路、    |
| 7・・・カニューレ、  |              |
| 9・・・冠状動脈、   | 10、11・・・導体、  |
| 14、15・・・電極、 | 16、17・・・リング、 |

特許出願人 フレイド、ザクスト  
代理人 弁理士 越場 隆

図面の浄書(内容に変更なし)





手 続 補 正 書 (方式)

平成2年9月10日

特許庁長官 殿

1. 事件の表示 平成1年 特許願 第268858号

2. 発明の名称

血液に関する疾患、特に血栓症、塞栓症、出血、  
血液病および血液中の異常成分の存在に対する  
治療装置

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住 所 フランス国 75015 パリ  
リュドゥテラゴンジェンション 16

氏 名 フレッド ザクワット

4. 代理人

住 所 ①101 東京都千代田区東神田1-10-7  
7 階  
ビル  
電話 (03) 864-9461

氏 名 (9227) 弁理士 越 場 隆

5. 補正命令の日付 平成2年8月13日  
(発送日 平成2年8月28日)

6. 補正の対象 図面 (全図)

7. 補正の内容

別紙の通り、浄書した全図 (内容に変更なし)  
を提出する。

特許庁



Cited Ref 3  
(abstract)

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 03-055032

(43)Date of publication of application : 08.03.1991

(51)Int.Cl.

A61B 5/14

A61B 5/00

A61B 10/00

(21)Application number : 01-268858

(71)Applicant : ZACOUTO FRED

(22)Date of filing : 16.10.1989

(72)Inventor : ZACOUTO FRED

(30)Priority

Priority number : 88 8813523 Priority date : 14.10.1988 Priority country : FR

**(54) PROTECTION DEVICE FOR BLOOD RELEVANT DISEASES, PARTICULARLY THROMBOSIS, EMBOLISM, BLEEDING, HEMOPATHY AND ABNORMAL FACTORS IN BLOOD**

(57)Abstract:

**PURPOSE:** To quickly, efficiently and selectively treat blood dyscrasia by composing of the device with an implant means to measure biochemical parameter of blood dyscrasia, another implant means to determine threshold value and still further implant means to automatically send an alarm outside responding to in-excess of the threshold value over and administer an appropriate dose of medicine into the circulatory system.

**CONSTITUTION:** The apparatus has an implantable housing 1 of which extends out a vein catheter 2 toward the right ventricle 3. The catheter 2 becomes a tube 5 at a stimulating electrode 4 there, reaches to the cardiac muscle surface through the cardiac muscle path with its top reaching to a cannula 7 in the coronary 9. A tube sheath has lead wires 10, 11 put buried inside, of which top respectively connected to electrodes 14, 15 supported by the inside of rings 16, 17. The end of the tube is connected to coronary electrodes 14, 15 connected with a small pump to administer doses of medicine. An impedance measurement circuit 40 in the housing would calculate a difference of maximum and minimum impedance of a cycle and send it to a comparator 50. Threshold of the comparator is given by a potentiometer 51, and outputs of the comparator would having a control circuit 60 activate the pump to administer a specific amount of dose of medicine into the subject coronary.

